Aus der Medizinischen Klinik der Universität Breslau
(Direktor: Professor Dr. K. Gutzeit)

Ein Beitrag zur Frage der klinischen Bedeutung des Vitamin C in Fichtennadeln

---

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Karl Merkel
aus Breslau

Breslau 1939

Dissertationsdruckerei R. Nischkowsky (v. Heydebrand)

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Breslau

---

1. Referent: Prof. Dr. Parade
2. Referent: Prof. Dr. Gutzeit
Dekan: Prof. Dr. Gutzeit

Ein Beitrag zur Frage der klinischen Bedeutung des Vitamin C in Fichtennadeln

In den Nadeln der Coniferen, besonders der Fichte (picea excelsa), finden sich größere Mengen von Ascorbinsäure. Nach Untersuchungen von Rietschel[1]) enthalten 10 g Tannennadeln 10—12 mg Ascorbinsäure (mit der Methode von Fujita und Ebihara[2]) nachgewiesen). Nach Wieters[3]) sollen 100 g Tannennadeln 38,4 mg Vitamin C und 100 ccm Kiefernnadelsaft 20—25 mg Vitamin C enthalten. Nach Griasnow, Alexejew-Rukina[4]) enthalten Kiefernnadeln 25 % weniger Vitamin C als Orangensaft. Schepilewskaja[5]) konnte aus 1 kg Fichtennadeln 1670 antiskorbutische Einheiten extrahieren.

Es liegt nun nahe, nach exakten Grundlagen für eine Vitamin-C-Therapie in Form der billigen und zu jeder Jahreszeit zur Verfügung stehenden Fichtennadeln zu suchen.

Außer mit Untersuchungen über die antiskorbutische Wirksamkeit von Fichtennadeln (im 2. Teil dieser Arbeit), beschäftigte ich mich insbesondere mit der Frage des Vitamin-C-Gehalts in Fichtennadelbädern. Und zwar sollte untersucht werden, ob nicht ein Teil der Wirkung dieser seit altersher bewährten Badetherapie dem Einflusse von Vitamin C zuzuschreiben sei. Feste, wissenschaftlich fundierte Grundlagen für die Fichtennadelbadetherapie zu suchen, liegt um so näher, als jetzt von seiten sehr ökonomisch eingestellter Ärzte und durch den Sparsinn der Krankenkassen das Baden mit echten naturreinen Extrakten immer mehr zurückgedrängt wird zugunsten von billigen Fichtennadelbadetabletten (diese bestehen oft nur aus gefärbtem und mit Bornylacetat parfümiertem Kochsalz). Lampert-Frankfurt a. M.[6]) spricht von „reiner Suggestivwirkung der schmutzig-braunen Brühe des naturreinen Extraktes", der er das billigere synthetische Salz vorzieht. Demgegenüber ist nun schon eine kleine Anzahl von Arbeiten über eine wissenschaftlich faßbare spezifische Wirkung des echten Fichtennadelbades gegenüber den synthetischen Präparaten erschienen.

Taubmann[7]) weist im Tier- und Menschenexperiment eine einwandfreie Leukocytose im Sinne einer spezifischen

Reiztherapie nach, die aber nur bei echten Bädern auftritt. Zachariae[8]) fand bei Magnesiumchloridausscheidungsversuchen, daß Fichtennadelbäder die Permeabilität der Haut steigern. Auch Sauerwald[9]) sah experimentell bestätigt, daß der reine Fichtennadelextrakt, vielleicht vermöge seines hohen Gehaltes an Gerbstoff und ätherischen Ölen, lösend auf die äußeren Hautschichten einzuwirken vermag und diese durchgängig macht. Auch Peyer[10]) fand eine Erhöhung der Transmineralisation im Hautstoffwechsel nach Fichtennadelbädern.

Es liegen nun auch Untersuchungen über Hautpermeabilität bezüglich Vitamin C vor. Kasahara und Kawashiwa[11]) rieben die Brustdrüse einer stillenden Frau mit vitamin-C-haltiger Wilkinsonscher Salbe ein. Sie fanden dann erhöhte „Vitamin-C"-Werte der ausgeschiedenen Milch. Da diese Versuche aber mit dem recht unspezifischen Reagens Dichlorphenolindophenol gemacht wurden, darf man doch Zweifel an der Identität des durch die Haut aufgenommenen reduzierenden Stoffes mit dem Vitamin C hegen.

Richter[12]) träufelte ausgepreßten Spinatsaft auf die rasierte Rückenhaut von skorbutkranken Meerschweinchen und glaubt einen kurativen Erfolg gesehen zu haben.

Jedenfalls berechtigen diese Versuche zur Annahme einer Hautpermeabilität für Ascorbinsäure bzw. ascorbinsäurehaltiger Fichtennadellösungen. Dem Versuche, diese Permeabilität in Fichtennadelbädern festzustellen, diente der erste Teil meiner Arbeit.

I.

Ich wollte zunächst klären, ob sich auch in den aus Fichtennadeln hergestellten Extrakten noch Vitamin C nachweisen läßt. Ich wandte drei Methoden an: 1. die titrimetrische Bestimmung von verdünnten Extraktlösungen, 2. den Versuch, das Vitamin C in Form einer Verbindung aus Badeextrakten zu isolieren und 3. den Tierversuch.

1. Titrimetrische Bestimmung.

Eine große Schwierigkeit bestand zunächst in der Wahl der Untersuchungsmethoden. Die Titriermethoden beruhen auf dem Reduktionsvermögen der Ascorbinsäure, das durch die beiden Carbonylgruppen an der Doppelbindung des Vitaminmoleküls bedingt ist. Bestimmungsverfahren, die Oxydationsmittel benützen, deren Redoxpotential über dem der Ascorbinsäure liegt, erfassen daher neben der Ascorbinsäure in be-

sonderem Maße eine Reihe anderer Substanzen (Cystein, Glutathion, Acetessigsäure u. a.) und sind dann zur Titration ungeeignet (Ammon und Hinsberg[13]). Zu diesen Oxydationsmitteln gehört vor allem das Jod (Titrationsverfahren mit n/10 Jodlösung).

Als zu ungenau schieden weiterhin aus: Die Methode von Dittrich und Hundhausen[14] nach Art der Legalschen Acetonprobe, das Verfahren von Tauber[15] als Tüpfelreaktion mit Kaliumferricyanid, die Tüpfelmodifikation der Farmer, Chester und Abt' schen[16] Methode mit Dichlorbenzenonindophenol (und ebenso die Makromethode), die potentiometrische Methode von Becker und Gleria[17], schließlich noch die potentiometrische Bestimmung nach der Kompensationsmethode von Poggendorf nach Seyderhelm, Mulli und Thyssen[18]. Keine besonderen Vorteile zu versprechen schienen mir weiter die Bezssonoff'sche[19] Titration mit Monomolybdanphosphowolframsäure, die Methode von Fujita und Ebihara[2] mit Phospho-18-wolframsäure, sowie die umständlichen Methoden von Neuweiler[20] (Fermentmethode) und Wahren[21] (stufenphotometrische Bestimmung). Die photometrische Methylenblaubestimmungsmethode von Zimmermann[22] war zur Zeit meiner Versuche noch nicht veröffentlicht.

Ich wählte schließlich zwei Verfahren: erstens die Methylenblaubelichtungstitration nach Lund und Liek[23]; sie scheint von allen Methoden die am meisten spezifische zu sein (die Parallelmethode von Martini und Bonsignore[24] hat sich mir nicht so bewährt), wird allerdings in biologischen Flüssigkeiten leicht gestört und negativ. Zweitens benutzte ich daneben die Titration mit dem Tillmans'schen[25] Reagens: Dichlorphenolindophenol in 8 % trichloressigsaurer Lösung. Sie hat fast immer einen genauen Umschlagspunkt, ist relativ schnell auszuführen und hat sich, wenn auch keineswegs spezifisch und mit absoluten Werten, doch mit relativem Resultat bei Vergleichs- und Reihenuntersuchungen gut bewährt. Das Tillmans-Verfahren hat im Laufe der Zeit eine Reihe von Modifikationen erfahren, nach Gabbe[26], Jessler und Niederberger[27], Pijoan, Townsend und Wilkinson[28], Emmerie und van Eekelen[29]; Scheer[30], Wacholder[31]), die aber bei der sowieso nicht streng spezifischen Reaktion keinen größeren Nutzen zu bringen scheinen, dafür aber um so umständlicher und zeitraubender sind. — Die Tillmanssche Reaktion ist bekanntlich

viel angegriffen worden wegen der Miterfassung einer Reihe anderer reduzierender Substanzen. Zur Erzielung relativer, vergleichsweiser Versuchsergebnisse ist sie aber besonders in biologischen und tierischen Flüssigkeiten recht wohl geeignet (Ferrand und Policard[32]), Manceau, Ferrand und Policard[33]), Wacholder und Hamel[34]). Auch Jeßler[35]) verteidigt die Tillmans-Reaktion. Wahren[21]) fand sogar, daß die Tillmanssche Reaktion im Serum, in stark saurer Reaktion ausgeführt, eine Reihe reduzierender Substanzen, wie Zucker, Gluthathion, Harnsäure von der Reaktion ausschaltet und daher gut neben der Methylenblaumethode verwendet werden könnte.

Als Untersuchungsmaterial wurden drei naturreine, nicht mit Sulfitablauge verfälschte Fichtennadelextrakte verwendet, die Peyer[36]) als besonders rein und gut bezeichnet. (Eine Kapillaranalyse nach Hugo Platz[37]) bestätigte mir die Reinheit dieser Präparate). Es sind dies: Pinipur (Fa. Lichtenheldt), Coniferol (Fa. Langbein), und ein Versuchsextrakt der Fa. Pino A. G., der 500 mg % Vitamin C enthalten soll. Ob die beiden anderen Extrakte Vitamin C in nennenswerter Menge enthalten, erschien von vornherein recht zweifelhaft. Bei der Herstellung der üblichen Fichtennadelbadeextrakthandelsware erfolgt die Extraktion (und Destillation des ätherischen Öls) über viele Stunden zum Teil unter Überdruck in kupfernen Kesseln, wenn auch unter Sauerstoffabschluß. Barron, Guzman, de Maio und F. Klemperer[38]) zeigten, daß Kupfer und Kupfersalze schon in außerordentlich kleinen Mengen katalytisch auf die Ascorbinsäure im Sinne einer Oxydationsförderung einwirken können. Immerhin wäre es noch denkbar, daß auch nach solch langem Kochen bei Sauerstoffabschluß noch ein Rest von Vitamin vorhanden wäre (Bukin)[39]). Nach Barron und F. Klemperer[40]) verhindern etwa vorhandenes Eiweiß, Aminosäuren oder Glutathion die Oxydation durch Kupfersalze. Nach Hanning[41]) brauchen auch Zinn- und Eisensalze, mit denen der Extrakt bei der Herstellung u. U. in Berührung kommt, das Vitamin C nicht zu beeinflussen.

Diese drei Badeextrakte wurden zunächst nach der Tillmans'schen Methode untersucht. Ich verwandte eine, an reiner Ascorbinsäure geeichte Dichlorphenolindophenollösung, mit der jeweils so starke Verdünnungen der Badeextrakte titriert wurden, daß deren Eigenfarbe die Umschlagsreaktion nicht mehr störte (Verd. 1:100 — 1:200). Im Durchschnitt

mehrerer Titrationen ergab sich dann für den Pinoextrakt ein Reduktionswert von 530 mg %, für Coniferol 120 mg % und für Pinipur von 100 mg %.

Es wurde nun versucht, mit der spezifischeren Methylenblaumethode nach Lund und Liek die Reduktion dieser Lösungen zu prüfen. Die Methylenblaulösung (unter Zusatz von Kaliumphosphat und Kochsalz) wird mit einer Mikrobürette in die Versuchslösung getropft, die auf fünf Teile zu untersuchender Flüssigkeit 1 Teil 40 % Trichloressigsäure und 4 Teile einer Natriumphosphat und Kaliumchlorid enthaltenden Pufferlösung enthält. Man bestimmt dann die maximale Reduktion (Entfärbung) des Methylenblaus, die bei Belichtung mit einer 100 Wattlampe (besonderer Anordnung) im Abstand von ½ cm innerhalb von 30 sek erfolgt.

Während sich nun an Lösungen reiner Ascorbinsäure ebenso wie an vitaminhaltigem Blutserum oder Harn stets genaue Werte ermitteln ließen, versagte die Methode bei den verdünnten Fichtennadelextrakten vollständig.

Die Fichtennadelextraktverdünnungen wurden zentrifufugiert, um sie von beigemengten korpuskulären Anteilen (kleinsten Rindenteilchen, Ausflockungen, Huminsubstanzen usw.) zu reinigen. Die Verdünnungen 1:100 bis 1:500 waren so gewählt, daß die Eigenfarbe des Extraktes die Reaktion nicht mehr hätte zu stören brauchen. Nach den Vortitrationen mit Tillmans Reagens konnte man annehmen, daß in dieser Verdünnung noch genug Vitamin C zur Titration vorhanden sei. Es zeigte sich nun aber, daß die schwach-gelblich gefärbten Extraktverdünnungen, die nach Methylenblauzugabe grünlich wurden, es auch nach Belichtung blieben. Es zeigte sich keine verwertbare Umschlagsreaktion, gerade, als ob irgendeine Hemmungssubstanz vorhanden wäre, die das Methylenblau sofort bindet und so der Belichtungsfärbung entzieht. Es wurde nun folgende Kontrollreihe mit jeweils mehreren Parallelversuchen durchgeführt (diese Parallelversuche zeigten stets dasselbe Ergebnis):

Zunächst wurden 40 gamma reiner Ascorbinsäure in mehreren Kontrollen stets von 2,2 ccm Methylenblaulösung entfärbt. Dann wurden diese 40 gamma Ascorbinsäure nicht in Wasser gelöst, sondern in Fichtennadelextrakten (Vers.-Extr. der Pino G. G.) verschieden hoher Verdünnungen titriert. Bei Auflösung der 40 gamma in Verdünnungen 1:2500 wurden nun nur noch 2,0 ccm Methylenblau verbraucht, bei 1:1000 betrug der Titer 1,7 ccm, bei 1:500 konnte man nur noch un-

sicher titrieren (etwa 1,5). Bei einer Verdünnung von 1:200 fand ich einen sehr stark „ziehenden" Farbumschlag bei etwa 1,0 ccm, bei noch konzentrierteren Lösungen war jede Titration unmöglich. Die 40 gamma Ascorbinsäure hätten aber zusammen mit der in dieser Verdünnung (1:200) angeblich vorhandenen Ascorbinsäure etwa 2,8 ccm Methylenblaulösung titrieren müssen. Die Methode war hier also unbrauchbar. Es wurde dann weiterhin die Bromthymolblaukontrollmethode als Modifikation der Martini-Bonsignoreschen Methylenblaumethode versucht, die Ammon und Hinsberg[13]) angegeben haben: Um gelblich gefärbte vitamin-C-haltige Lösungen, die mit Methylenblau versetzt, zunächst grün gefärbt sind, gut titrieren zu können, wird eine Kontrollösung mit Bromthymolblau (im sauren Milieu gelb) und Methylenblau hergestellt, von annähernd dem gleichen Farbton wie dem der mit Methylenblau versetzten Versuchslösung vor der Belichtung. Aber auch hier konnte ich zu keinem brauchbaren Resultat gelangen.

2. Vitaminisolierungsversuch.

Es wurde jetzt eine Vitaminisolierung versucht. Dabei kommt es darauf an, zunächst die Gesamtheit der reduzierenden Substanzen zu fällen und aus diesen dann das Vitamin C zu isolieren. Schöpp (Privatmitteilung) begegnete bei derartigen Isolierungsversuchen aus Fichtennadelextrakten großen Schwierigkeiten: „Eigenartigerweise ist die Hauptmenge der reduzierenden Substanzen schon beim Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure so umgewandelt, daß mit Jodlösung nur noch ganz schwache Reduktion feststellbar ist. Dieses Verhalten ist dem Vitamin C selbst nicht eigentümlich. Eigenartig war weiterhin das Verhalten gegen Bleiacetatlösungen. Fällt man durch Bleiacetat Gerb- und Eiweißstoffe in schwachsaurer Lösung aus, so sind im Filtrat keine reduzierbaren Substanzen mehr enthalten, wie dies eigentlich naturgemäß der Fall sein müßte. Aber auch im Bleiniederschlag selbst können kaum noch reduzierende Substanzen nachgewiesen werden".

Meyer[42]) benutzt bei seiner C-Vitaminisolierungsmethode einen Ultrafiltrationsapparat (nach Zsigmondy), der mir nicht zur Verfügung stand.

Ich entschied mich für die Methode der Ascorbinsäureisolierung als Dehydrovitaminosazon, wie sie Ammon[43]) für die gelungene Isolierung des Vitamin C aus Placentaextrakten beschrieb.

300 ccm „vitaminreichen" Pinoextraktes wurden nach dem Zentrifugieren mit Salzsäurelösung so stark verdünnt, daß 1500 ccm einer Lösung resultierten, die 7 % Salzsäure enthielt. Auf Grund einer Jodtitervorprobe wurden 100 ccm n/10 Jodlösung zur Dehydrierung des vermuteten Vitamin C (und der anderen reduzierenden Substanzen) hinzugesetzt. Dieser Lösung wurden 6 g 2,4 Dinitrophenylhydrazin (in 400 ccm 7 % Salzsäure heiß gelöst) zugegeben und das Ganze vier Tage in den Brutschrank gestellt (bei etwa 39°). In dieser Zeit schieden sich aus der Lösung rötlich-gelbe Niederschläge ab, die abgenutscht wurden (was sehr langsam vor sich ging), dann mit 7 % Salzsäure nachgewaschen und getrocknet. Der Rückstand wurde nun in eiskaltem Oxalester gelöst und in der Eiskälte immer wieder über der Nutsche mit Oxalester extrahiert, bis das Filtrat nur noch schwach gelblich war. Der immer geringer werdende Rückstand wurde dann ebenso mit eiskaltem absolutem Alkohol behandelt, bis auch dieses Filtrat nahezu farblos wurde. Der schließlich verbleibende Rückstand wurde in heißem Oxalester gelöst und umzukristallisieren versucht, wobei 25 mg eines schwefelgelben Pulvers kristallinischen Beschaffenheit resultierten. Diese Substanz hatte einen Schmelzpunkt von 74° und damit mit dem gesuchten Vitaminosazon (Schm. P. 270°) nichts zu tun. — Ein bereits laufender zweiter Versuch mit einem Extrakt der Fa. Lichtenheldt wurde daraufhin als zwecklos abgebrochen.

Ob der untersuchte Extrakt tatsächlich kein Vitamin C enthielt oder ob der negative Versuchsausfall der Methode zur Last gelegt werden muß, läßt sich schwer sagen. Schöpp (Privatmitteilung) meint, es handele sich „vielleicht um einen eigenartigen Schutzstoff im Fichennadelextrakt, der verhindert, daß man die Ascorbinsäure mit den üblichen Nachweismethoden feststellen kann". Jedenfalls soll an dieser Stelle noch eimal betont werden, daß der negative Ausfall dieser chemischen Untersuchungen keineswegs ein Fehlen von Vitamin C in den Fichtennadelextrakten beweist, sondern es steht damit nur fest, daß mit den bisherigen Untersuchungsmethoden beim Fichtennadelextrakt Vitamin C nicht nachweisen kann.

3. Tierversuche.

Als dritten Versuch zur Bestimmung des Vitamin C-Gehaltes von Badepräparaten aus Fichtennadeln unternahm ich einen kurativen Fütterungstest mit jungen Meerschweinchen, die sich ja am besten für die Vitaminauswertung eignen. Außer der Vitamin C-Reindarstellung ist dieser kurative Ascorbin-

säuretest der einzige absolut sichere und spezifische Vitamin C Nachweis.

Mir standen 10 Meerschweinchen im Alter von 6 Wochen zur Verfügung, die ich in 7 Versuchs- und 3 Kontrolltiere einteilte. Ich verabfolgte eine skorbutogene Diät nach Scheunert und Tilmans[44]: etwa 15—20 g sterilisiertes Heu, 15 g autoklavierten Hafer, etwa 40 ccm Wasser oder vitamin-C-frei gemachte Milch und täglich 1 ccm Scotts Emulsion (zur Verhütung anderer Avitaminosen). Die drei Kontrolltiere, die bis zur Beendigung des Versuchs skorbutfrei blieben, bekamen dasselbe Futter, aber mit einer Skorbutschutzdosis von tägl. 2 mg Ascorbinsäure (aus aufgelösten Cantan- oder Redoxontabletten). An einem weiteren Kontrolltier versuchte ich inzwischen auszuprobieren, in welcher Form der Fichtennadelextrakt am besten aufgenommen würde und gab ihn schließlich zentrifugiert und stark verdünnt, z. T. mit etwas Zusatz von vitamin-C-frei gemachter Milch (kondensierte Milch oder aufgelöste Trockenmilch wird stark alkalisch gemacht, dann in heißem Wasserbad zwei Stunden lang Luft durchgeleitet und dann wieder neutralisiert). Diese für den menschlichen Geschmack durchaus erträgliche Lösung wurde von den Tieren jedoch nur sehr ungern genommen.

Da die Meerschweinchen nach ihrer Anschaffung Gewichtsabfall zeigten, wurden sie zunächst noch zwei Wochen unter Schonkost gehalten (Grünfutter), aber schon an die gleichzeitig verabfolgte skorbutogene Kost gewöhnt. Am 14. Tage wurde das Grünfutter weggelassen und allein skorbutogene Kost verabfolgt. Drei Wochen lang zeigte sich außer einer Gewichtsabnahme nichts von Skorbut, insbesondere zeigte sich kein Zahnfleischschaden und keine Haltungsveränderung im Sinne der bekannten „head ache position". Etwa am 35. Tage zeigte sich bei allen Tieren ein starkes Nachlassen der Munterkeit, sie bekamen ein struppiges Fell und wurden lahm. Die Sektion eines Versuchstieres am 36. Tage ergab einen einwandfreien floriden Skorbut zweiten Grades. Nun wurde versucht durch Verabfolgung von oben beschriebener Fichtennadelextraktlösung (neben der weiter gegebenen Diät) die Tiere zu heilen. Vier Tiere bekomen ½ bis 1 ccm „vitaminreichen" Pinoextrakt (eine Menge, die nach dem von der Firma angegebenen und mit der Tillmans'schen Reaktion nachgeprüften Vitamin C-Gehalt die Tiere hätte heilen müssen). Den restlichen zwei Tagen gab ich Pinipur bezw. Coniferol in doppelt bis dreimal so großer Dosis. Alle Tiere gingen trotzdem nach 3—5 Tagen ein. Sie zeigten bei der Sektion einen mittelschweren bis

schweren Skorbut: haemorrhagische Diathese, besonders Schleimhautblutungen, blutüberfüllte morsche Epiphysen, kleine Blutungen in die Wadenmuskulatur usw. Histologische Untersuchungen bestätigten den Sektionsbefund.

Ob der verabreichte Extrakt zu geringe Mengen von Vitamin C enthielt, will ich dahingestellt sein lassen. Man könnte sich vorstellen, daß das Vitamin C zwar im gerade eben frisch hergestellten Fichtennadelextrakt noch in genügender Menge vorhanden ist, dann aber sehr bald zerstört wird. Barron und Klemperer[40]) fanden ascorbinsäureoxydierende Enzyme in pflanzlichen Extrakten, Tauber und Kleiner[45]) haben eine pflanzliche Ascorbinsäureoxidase aus den verschiedensten Pflanzen isoliert. Vielleicht ist eine solche auch im Fichtennadelextrakt vorhanden. Für wahrscheinlicher halte ich es, daß trotz der starken Extraktverdünnung und einer sicher vorhandenen Schutzwirkung durch die Milchkolloide eine starke Magen- und Darmstörung durch harzige Beimengungen hervorgerufen wurde (klinisch zeigten sich neben einer gewissen schwer behebbaren Freßunlust leichte Durchfälle), sodaß ausreichende Mengen von Vitamin C nicht mehr aufgenommen werden konnten. Jeder Entzündungsvorgang verändert nämlich die Darmschleimhaut derart, daß sie nicht mehr imstande ist, das wasserlösliche Vitamin C (wie auch das Vitamin B 1) in genügender Menge aufzunehmen. Daher tritt bei länger dauernden Magendarmkatarrhen auch bei reichlicher peroraler Zufuhr stets ein Vitaminmangelzustand auf (Einhauser)[46]). Stepp und Schroeder[47]) stellten experimentell fest, daß die Zerstörung von Vitamin C im Darmkanal auch bei gleicher Wasserstoffjonenkonzentration von den verschiedenen Bakterienfloren ganz verschieden beeinflußt wird, was bei Enterokolitiden u. U. noch zur Zellschädigung hinzutritt. Ammon[48]) fand, daß bestimmte Kolistämme und Paratyphus B - Bazillen die Ascorbinsäure zum Verschwinden bringen können.

Schließlich muß man noch an Folgendes denken. Nach neuerer Ansicht entsteht der Skorbut nicht nur allein beim Unterschreiten einer bestimmten Vitamin-C - Zufuhrmenge, sondern es finden sich gewöhnlich noch Störungen der korrelativen Beziehungen der einzelnen Nährstoffe (z. B. bei den meist wenig vollwertigen skorbutogenen Standarddiäten), Hungerschäden und interkurrente Infekte (Rietschel und Mensching)[49]). Diese Faktoren sind im kurativen Test durch bloße Vitamin-C-Zufuhr bei ausgebrochenem Skorbut schlecht auszuschalten und stellen dann die Heilung in Frage.

Da also bei der versuchten Bestimmung des Vitamin C in Fichtennadelextrakt als einziger und nicht sehr zuverlässiger Nachweis die Tillmans'sche Reaktion geglückt war, gab ich die weitere Untersuchung des Extraktes auf und führte nun praktische Badeversuche durch.

4. Badeversuche.

Es sollte festgestellt werden, ob sich bei Versuchspersonen im unmittelbaren Anschluß an Fichtennadelbäder eine Erhöhung des Vitamin-C-Spiegels im Blut (der unmittelbar vor dem Bade festzustellen war) finden ließe. Ich wollte zunächst mit der Modifikation der Lund- und Liek'schen Methylenblaumethode nach Elmby und With[50]) arbeiten, die das Vitamin aus einem Tropfen Kapillarblut bestimmt. Diese recht elegante Methode ist aber nur zu Belastungsversuchen mit groben Vitamin-C-Schwankungen brauchbar (wo ich allerdings in Selbstversuchen gute Ergebnisse erzielen konnte). Für meine Zwecke war die Methode mit einer Ausschlagsbreite von höchstens 6 bis 10 Mikrotropfen aber nicht geeignet. Ich entschied mich daher für die Lund- und Liek'sche Originalmethode, die ich mit 1 ccm Blutserum (von aus der Kubitalvene entnommenem Blute) anwandte. In Selbstversuchen (Vitaminbelastungen mit intravenöser Zufuhr von Cantan, Cebion und Redoxon) wurde die genaue Verwertbarkeit festgestellt, aber auch eine Fehlerquelle aufgedeckt. Da das Blut bei längerem Stehen rasch an Ascorbinsäuregehalt verliert, muß möglichst schnell gearbeitet werden, und dabei kommt es öfters und schlecht vermeidbar nach dem Zentrifugieren zu leichten Hämolysen, die die Vitamin-C-Werte erheblich herabsetzen. Nach Gabbe[51]) enthält nicht nur der Harn, sondern auch das Blut in den roten Blutkörperchen ascorbinsäureoxydierende Stoffe. Weiterhin[52]) kommt es im hämolytischen Blut zu einer Adsorption der Ascorbinsäure an Zellkolloide, insbesondere an das Oxyhämoglobin. Die Dehydroascorbinsäure wird sogar auch von intakten Blutkörperchen und von Plasmakolloiden adsorbiert.

Es wurden nun eine Reihe von Badeversuchen durchgeführt (siehe Tabellen w. u.). Die Vitaminwerte wurden jeweils in 1 ccm Serum von unmittelbar vor und nach dem Bade entnommenem Blute ermittelt.

Die von mir untersuchten und gebadeten Patienten hatten durchweg nur einen recht niedrigen Vitaminblutspiegel zwischen 0,05 und 0,1 mg % Ascorbinsäure. Die in der Literatur angegebenen Werte sind zum großen Teil mit anderen Methoden,

die nicht so spezifisch wie die Methylenblautitration sind, gewonnen und können daher wohl als zu hoch gelten (Gabbe[53]), 0,14 bis 1,21 mg %, Farmer und Abt[54]) 0,6 bis 2,6 mg %, Deggeller jr.[55]) 0,13 bis 1,7 mg %. Extrem hohe Werte fand Schroeder[56]) nach der Methode von Emmerie und van Eekelen: 8 bis 12 mg %.

Bei meinen Versuchspersonen handelte es sich um leichtkranke Krankenhauspatienten, die bei der üblichen Kost keinen hohen Vitaminblutspiegel aufweisen konnten.

Weder bei den Fichtennadelextraktbädern mit Pinipur und Coniferol, noch mit dem angeblich besonders vitamin-C-reichen Versuchsextrakt der Pino-A.G., ließ sich im Blute eine Erhöhung des Vitamingehaltes nachweisen. Auch gleichzeitige Bürstungen mit einer harten Bürste (um zur besseren Resorption die allerobersten, am stärksten verhornten Epidermiszellen zu lösen oder zu lockern) zeigten kein anderes Ergebnis. Ebenso blieb bei serienweise (eine Woche lang) verabfolgten Fichtennadelbädern der Blutwert vor und nach Durchführung dieser Badereihen derselbe. Die z. Z. gleichzeitig mit der Methylenblauuntersuchung gemachten Tillman - Kontrollen hatten nur einen vergleichenden Wert.

Zur Klärung der Frage der prinzipiellen Permeabilität der Haut für Vitamin C wurden nun noch einige Bäder verabfolgt, in denen große Mengen (mehrere g) von Vitamin C in Substanz und Tabletten (Cantan, Redoxon und Cebion) aufgelöst waren. Die Patienten wurden während des Bades mit einer harten Bürste bearbeitet, um zur besseren Resorption die allerobersten am stärksten verhornten Epidermiszellen zu lösen oder zu lockern. Zwei Vitaminbädern wurde gleichzeitig noch Fichtennadelextrakt zugesetzt, um die Permeabilität im Sinne von Zachariae und Sauerwald zu erhöhen. Von fünf verabfolgten Vitaminbädern hatten aber nur drei Bäder eine geringe Blutspiegelerhöhung zur Folge (darunter ein Bad mit Extraktzusatz), so daß die Permeabilität für Vitamin C wohl als möglich angenommen werden muß, allerdings zunächst nur bei solch riesigen Mengen von Vitamin C.

Es folgen die Badetabellen:

Badeergebnisse:

I. Einzelbäder

(Dauer: Eine halbe Stunde bei 36° — Methylenblaumethode)

200 g Pinovers. Extrakt	Blutspiegel vorher	nachher
V. P. We	0,1 mg %	0,1 mg %
„ Scho.	0,1 „	0,1 „
„ Schm.	0,1 „	0,1 „
„ Li.	0,1 „	0,1 „
500 g Pinovers. Extrakt		
V. P. Jä.	0,06 mg %	0,06 mg %
„ We.	0,06 „	0,06 „
„ Nei.	0,06 „ (0,3 mg % nach Tillmans	0,06 „ 0,3 mg %)
„ The.	0,1 „ (0,25 mg % nach Tillmans	0,1 „ 0,22 mg %)
400 g Coniferol		
V. P. Jä.	0,1 mg %	0,1 mg %
„ Ku.	0,1 „	0,1 „
„ Nei.	0,1 „	0,1 „
400 g Pinipur		
V. P. Li.	0,1 mg %	0,1 mg %
„ Jä.	0,06 „	0,06 „
„ Kr.	0,04 „	0,04 „
500 g Pinipur		
V. P. He.	0,06 mg % (1,1 mg % nach Tillmans	0,06 mg % 1,1 mg %)
„ Fr.	0,06 „ (0,95 mg % nach Tillmans	0,06 „ 0,95 mg %)
1000 g Pinipur		
V. P. Jä.	0,06 mg %	0,06 mg %

II. Bürstenbäder-Serien

(Dauer je eine halbe Stunde, 36° Wärme; Methylenblaumethode)

	Blutw. am 1. Tag	am letzten Tag
500 g Pinipur 5 Tage lang. V. P. Sa.	0,03 mg % (0,2 mg % nach Tillmans	0,03 mg % 0,2 mg %)
500 g Pinipur 6 Tage lang. V. P. Me.	0,06 mg % (0,19 „	0,06 mg % 0,19 „)
500 g Pino-Vers.-Extrakt 6 Tage lang. V. P. Fr.	0,06 mg % 0,57 „	0,06 mg % 0,57 „)

III. Vitamin-C-Bäder

(Eine halbe Stunde, bei 36°)

(Cantan, Redoxon, Cebion)		Blutw. vorher	nachher
$2^1/_2$ g Vitamin C	V. P. Fi.	0,06 mg %	0,09 mg %
4 g Vitamin C	V. P. Kn.	0,09 mg %	0,06 (häm.)
5 g Vitamin C	V. P. Sa.	0,06 mg %	0,09 mg %
500 g Pinipur + $3^1/_2$ g Vitamin C	V. P. Kl.	0,09 mg %	0,12 mg %
500 g Pino-V. E. + 5 g Vitamin C	V. P. Ra.	Methylenblauprobe verunglückt (0,5 mg % nach Tillmans 0,5 mg %)	

Immerhin ist die Frage der vitamin-C-haltigen Bäder weiterhin der Nachprüfung wert, allerdings wohl nur im Hinblick auf einen etwaigen lokalen Nutzen, und nicht als Vitamin-Zuführung, die man ja einfacher haben kann. Vielleicht wird man erst dann einen sicheren Nachweis über die Vitamin-C-Permeabilität aus Fichtennadelbädern erbringen können, wenn man eine Probeexcision der Haut vor und gegen Ende des Bades vornimmt und das Gewebe mit einer der von Giroud und Leblonc[57]) (Silbernitratmethode) oder von Tonutti[58]) angegebenen Methoden auf Vitamin-C-Gehalt untersucht. Mit den bisherigen Methoden scheint es mir jedenfalls nicht sehr aussichtsreich, die Frage der Vitamin-C-Aufnahme aus Fichtennadelbädern weiter zu verfolgen.

II.

Der zweite Teil meiner Arbeit befaßte sich mit der klinischen Verwertbarkeit von Fichtennadeltee.

Die Kenntnis von der skorbutverhütenden Eigenschaft von Tannen- oder Fichtennadeltee ist schon alt. Schon Lind[59]) erzählt z. B., daß während des Russisch-Schwedischen Krieges 1709 der Leibarzt Karls XII. Erhenius den im schwedischen Heere ausgebrochenen schweren Skorbut mit Tannentee geheilt hätte. Lind erzählt weiter, daß in jener Zeit Tannennadeln in Wein und Bier vergoren als „Tannenbier" als scharbockverhütende und heilende Mittel in so hohem Ansehen gestanden hätten, daß man der Tanne schließlich den Namen „pinus antiscorbutica" gab. — Die Wiener Universitätsklinik für Kinder (Tobler[60])) konnte im Jahre 1917 in einem großen Massenexperiment an mehr als 200 Kindern die Wirksamkeit von Tannennadeltee beim kindlichen Skorbut feststellen. Tobler ließ kochendes Wasser auf die zerquetschten Nadeln gießen und dann ziehen, bis der Tee einen ausgesprochenen Tannenduft ausströmte. Diesen Tee empfiehlt er von den Antiskorbuticis an erster Stelle. Tobler sagt: „Wir haben den Tee häufig mit bestem Erfolge angewandt und begeisterte Anhänger gefunden." Gurewitsch[61]) verwandte Fichtennadelaufgüsse bei Skorbutkranken mit bestem Erfolge. Bajkow[62]) empfiehlt diese Aufgüsse als ein besonders geeignetes, billiges Skorbutverhütungsmittel zu Massenexperimenten. Rietschel[1]) und [80]) empfiehlt Tannentee als vitamin-C-reiches Getränk für fiebernde Kinder. Eine Tasse Tee enthielt dabei 5—10 mg Vitamin C.

Ich bereitete den Tannentee folgendermaßen: zuerst wurden die Nadeln sorgfältig von allen Rindenteilchen befreit

und mit dem Messer zerkleinert, ein Aufguß 1:20 bis 1:10 gemacht und unter möglichstem Luftabschluß und gelegentlichem Umrühren 18 bis 24 Stunden in Tonkrügen ziehen gelassen.

1. Zunächst wurde der Tee von mir chemisch auf seinen Ascorbinsäuregehalt untersucht. Dieser nach aller Literatur so vitamin-C-reiche Tee zeigte aber dabei nach Tillmans überraschenderweise nur eine Reduktion zwischen 0,07 und 0,06 mg % (je nach Frische und Konzentration), ein sicher nicht dem wirklichen Vitamin-C-Gehalt entsprechender Wert. Es wurde nun folgender Kontrollversuch gemacht (wobei mehrere Versuchsreihen stets dasselbe Ergebnis hatten): 50 gamma Ascorbinsäure werden von 1,0 ccm Tillmansschen Indikator entfärbt. 1 ccm Tee wird von 0,12 ccm entfärbt. 50 gamma Ascorbinsäure + 1 ccm Tee werden aber nur von 0,8—0,9 ccm Reagens entfärbt, statt 1,0 + 0,12 = 1,12 ccm. Also wird nicht einmal die hinzugesetzte Ascorbinsäure ganz wiedergefunden. — Die Methylenblaumethode nach Lund und Liek ergab ebenfalls nur Spuren von Ascorbinsäure.

2. Dann versuchte ich auch beim Tee die Vitamin-C-Isolierungsmethode mit 2,4 Dinitrophenylhydrazin: Aus 300 g Fichtennadeln (picea excelsa) von frischen Fichtenzweigen wurde in oben beschriebener Weise ein Tee bereitet und mit soviel konzentrierter Salzsäure versetzt, daß schließlich 500 ccm einer 7 % salzsauren Teelösung resultierten. Nach einer Jodvortitration wurden insgesamt 15 ccm Jodlösung (n/10) hinzugesetzt, zur Dehydrierung der Ascorbinsäure. 6 g Dinitrophenylhydrazin, in heißer 7 % Salzsäure gelöst, wurden hinzugefügt. Vier Tage Brutschrank und weitere Behandlung wie beim Pinoversuchsextrakt (s. o.). Schließlich blieben nur übrig 3 mg eines Pulvers von ockergelben Kristallen, die wiederum nur einen Schmelzpunkt von 76° zeigten und also ebenfalls mit dem gesuchten Dinitrovitaminosazon nicht identisch sein konnten.

3. Tierversuche sind von sowjetrussischer Seite beschrieben. Schepilewskaja[63]) bereitete aus zerkleinerten Tannennadeln einen Aufguß 1:10, den er, sonst vitamin-C-frei ernährten Meerschweinchen 100 Tage lang verabfolgte und als Skorbutschutzdosis täglich 7 ccm ermittelte. Ein anderer, von demselben Verfasser [64]) unternommener Versuch mit einem auf ähnliche Weise hergestellten Tee ergab als prophylaktische Meerschweinchendosis nur 2,0 ccm. Nathalie Jerussowa[65]) versetzte vitamin-C-freie Marmelade

mit 10 % Fichtennadelaufgußkonzentrat und erhielt ebenfalls bei Meerschweinchen Skorbutschutzwirkung. Weitere Versuche mit anderen Konserven [66]) und [67]) bestätigten dies. Untersuchungen von Jakimow, Kusnetzowa-Sarudnaja und Rjabinin[68]) berichten ähnliches.

Ich unternahm nun ebenfalls einen Tierversuch (prophylaktischen Meerschweinchentest) mit Fichtennadelaufgüssen 1:10. Die Nadeln wurden mit der Hand von den Zweigen und Zweigenden gestreift und im Porzellanmörser zerrieben (kamen dabei also nicht mit Metall in Berührung). Dann wurden sie mit fast kochendem Wasser übergossen und 12—16 Stunden im verdeckten Tonkrug im Eisschrank ziehen gelassen. Der Tee wurde mit der Pipette verabfolgt. Ich verwandte 16, etwa 300 g schwere junge Meerschweinchen. Der Versuch begann zunächst mit einer zehntägigen Übergangszeit auf die Versuchskost, bis sich die Tiere von dem üblichen Gewichtssturz wieder erholt hatten. Der anschließende Skorbutversuch erstreckte sich über 50 Tage, nach deren Ablauf alle Tiere getötet, seziert und z. T. mikroskopisch untersucht wurden. — Als skorbutogene Diät verwandte ich wieder nach Scheunert und Tillmans[44]): sterilisiertes Heu, autoklavierten Hafer, autoklavierte Milch (bzw. Milch, die aus Trockenmilchpulver heiß gelöst und im alkalischen Milieu unter stundenlanger Luftdurchblasung vitamin-C-frei gemacht wurde), sowie ein Zusatz von Scotts Emulsion, z. T. auch von Betabiontabletten.

Vier Versuchstiere bekamen nun die skorbutogene Diät und Vitamin C in Tabletten (in mindestens 3—4facher Minimalschutzdosis). Alle vier Tiere blieben am Leben und zeigten bei der Sektion keinerlei Skorbutanzeichen.

Vier weitere Tiere bekamen nur skorbutogene Diät. Alle vier gingen ein: zwei Tiere nach drei Wochen (leichter Skorbut, starke Gewichtsabnahme und pneumonische Lungenveränderungen — wahrscheinlich präskorbutische Resistenzlosigkeit), zwei nach 34 bzw. 35 Tagen unter starken Skorbutsymptomen.

Die restlichen acht Tiere bekamen skorbutogene Diät und Fichtennadeltee (vier Gruppen zu zwei Tiere je 2, 5, 8 und 15 ccm Tee). Ein 2-ccm-Tier ging nach 24 Tagen an einer interkurrenten Darmerkrankung ein, das andere Tier der Gruppe blieb am Leben und zeigte bei der Sektion nach Versuchsbeendigung mäßige Skorbutanzeichen, die Tiere mit 5 8 ccm Tee zeigten z. T. ebenfalls leichte Skorbutzeichen, die beiden Tiere zu 15 ccm blieben skorbutfrei. — Die skorbut-

verhütende Fichtennadeldosis liegt also bei 5 bis 10 ccm des Aufgusses 1:10.

Ich konnte also die skorbutverhütende Wirkung von Fichtennadelaufgüssen bestätigen, wenn auch der von mir bereitete Tee sich als nicht so wirkungsvoll erwies wie der anderer Autoren, was aber auf dem regionär verschiedenen Gehalt der Koniferen an Ascorbinsäure beruhen mag.

4. Ich versuchte dann mittels Teetrinkversuchen bei Versuchspersonen im Blut und z. T. im Harn ein Ansteigen der Vitamin-C-Werte festzustellen.

Ich verabfolgte im Hauptversuch (Tabellen s. u.) sechs Tage lang täglich einen Liter Tee (1:10) bei einer standartisierten Kost von bestimmten durchschnittlichem Vitamin-C-Gehalt (nach Tabellen berechnet). Die Ansichten über die notwendige Vitaminzufuhr gehen erheblich auseinander. Van Eekelen[69]) schätzt die täglich notwendige Vitaminzufuhr für einen 70 kg schweren Menschen auf 60 mg, ebenfalls Heinemann[70]), Neuweiler[71]) gibt 35—70 mg an, Stepp und Schroeder[72]) 50 mg. Rietschel[73]) hält diese Werte für zu hoch und 20 mg als Tagesdosis für ausreichend, ähnlich wie Göthlin[74]): 19—27 mg. Ich wählte entsprechend den letzgenannten Werten eine tägliche Zufuhr von durchschnittlich 20 mg, die bei meinen keine schwere Arbeit verrichtenden Versuchspersonen wohl völlig ausreichend sein dürften. Auch über die Harnausscheidung von Ascorbinsäure sind die Ansichten geteilt. Grunke und Otto[75]) berechnen die tägliche Ascorbinsäureausscheidung im Harn auf 30—60 mg, v. Drigalski[76]) 30—40 mg, Harris, Ray und Ward[77]) 30—33 mg, Ahmad[78]) etwa 30 mg und Euler[79]) 10—25 mg. Hinsberg und Ammon[81]) berechneten den Ascorbinsäuregehalt des Harns auf weniger als 0,3 mg %. Hess und Benjamin[82]) glauben, daß normalerweise überhaupt kein Vitamin C ausgeschieden wird, ebenso Stepp und Schroeder[83]). Meuwiesen[84]) konnte allerdings aus Harn, dessen Reduktion nicht aus Vitamin C bestehen sollte, C-Vitamin-Osazone isolieren. Wieters[85]) bewies umgekehrt in Meerschweinchenversuchen mit vorgereinigten und im Vakuum konzentrierten Harn, daß darin kein C-Vitamin vorhanden war. Wieters meint nun, daß trotzdem klinisch die Tillmans-Reaktion im Harn brauchbar sei, nur dürfe man nicht die Reduktionskraft des Harns in C-Vitamin umrechnen.

Dieser Meinung möchte ich mich anschließen, da ich gefunden habe, daß die Reduktionskraft des Harns doch in gewisser Abhängigkeit von (auch geringeren) Zufuhrschwankungen von Vitamin C steht. In diesem Sinne sind die Tagesausscheidungswerte an reduzierenden Substanzen in den folgenden Versuchen zu beurteilen.

Bezüglich der Harnbestimmung ist noch zu sagen: der Harn wurde (über 24 Stunden verteilt) in mehreren Portionen in Gefäßen mit verdünnter Trichloressigsäure aufgefangen, dreimal täglich Menge und Reduktionsvermögen dieser Einzelportionen bestimmt und daraus die Gesamtausscheidung eines 24-Stunden-Harns berechnet.. — Dem Hauptversuch ging ein Vorversuch voraus, bei dem zunächst normale Kost gegeben wurde und nur eine Untersuchung des Blutspiegels erfolgte.

Vorversuch: 8 Tage lang täglich 1/2—1 Liter Fichtennadelaufguß (1:20). Die ersten drei Tage bei normaler Krankenhauskost, dann bei vitamin-C-armer Diät (ohne Kartoffeln, sehr wenig Gemüse, kein Obst). Blutproben mit Methylenblau und Tillmans (Zahlen in Klammern).

	V. P. Schn.	V. P. Thu.	V. P. Do.
1. Tag	0,06 (0,19)	— (0,38)	0,06 (0,38)
4. Tag	0,07—0,08 (0,38)	0,06 (0,38)	0,06 (0,57)
	Nach dem 4. Tage vitamin-C-arme Diät		
8. Tag	0,06 (0,19)	0,06 (0,19)	0,06 00,3)

Teehauptversuch:

(tägl. einen Liter Tee (1:10) bei vitaminarmer Standartkost, 18—20 mg täglich)

V. P. Du.

Blutwerte in mg % Methylenblau	Tillmans	24 Stundenharn Gesamtausscheidung von reduz. Subst.
1. Tg. 0,06 mg %	0,13 mg %	1. Tg. 9,84 mg
3. Tg. 0,06 mg %	0,10 mg %	3. Tg. 10,2 mg
6. Tg. 0,03 mg % (wahrscheinlich Versuchsfehler)	0,13 mg %	5. Tg. 15,8 mg

V. P. Hae.

Blutwerte in mg % Methylenblau	Tillmans	24 Stundenharn Gesamtausscheidung von reduz. Subst.
1. Tg. 0,06 mg %	0,13 mg %	1. Tg. 10,4 mg
3. Tg. 0,04 mg %	0,13 mg %	3. Tg. 12,7 mg
6. Tg. 0,03 mg %	0,13 mg %	5. Tg. 6,6 mg

V. P. Wi. (nur 5 Tage lang)

Blutwerte in mg % Methylenblau	Tillmans	24 Stundenharn Gesamtausscheidung von reduz. Subst.
1. Tg. 0,03 mg %	0,13 mg %	
2. Tg. 0,06 mg %	0,13 mg %	2. Tg. 22,4 mg
5. Tg. 0,06 mg %	0,13 mg %	5. Tg. 24,9 mg

Das Resultat vorstehenden Teeversuchs ist kein eindeutiges. Im Vorversuch stieg der Blutwert bei 2 von 3 Versuchspersonen bis zum Einsetzen der vitamin-C-armen Diät an. Dieses Resultat läßt sich aber eben wegen der anfangs freien Diät schlecht verwerten. Im Hauptversuch schieden von drei Versuchspersonen eine (V. P. Du.) nach fünf Tagen eine um 60 % größere Menge von reduzierenden Substanzen im Harn aus. Eine zweite Versuchsperson (Hae.) zeigte am 6. Tag eine geringere Harnausscheidung an reduzierenden Substanzen und eine schwächere Blutreaktion mit Methylenblau. Bei der dritten Versuchsperson (Wi.) blieb die Harnausscheidung gleich hoch.

Die Blutwerte aller Versuchspersonen sind wechselnd und nicht recht verwendbar.

Nach Wieters[3]) Berechnung des Vitamin C-Gehaltes der Fichtennadeln hätten meine Versuchspersonen mit dem Fichtennadeltee etwa 100—200 mg Vitamin zu sich genommen. Diese Vitaminmenge hätte unbedingt ausreichen müssen, um bei allen Versuchspersonen des Hauptversuchs eine Steigerung der Harnausscheidung an reduzierenden Stoffen hervorzurufen. Also kann man wohl annehmen, daß die Vitamin C-Mengen in Fichtennadeltee ganz wesentlich geringer sind als gemeinhin angenommen wird, wenn auch wohl ausreichend, um Skorbutkranke zu heilen.

Bei allen diesen Versuchen sind noch eine Reihe von Fehlermöglichkeiten offen: Im Blute kommt wie im Harn (falls darin überhaupt vorkommend) nach Gabbe[86]) die Ascorbinsäure in reduzierter, reversibler, umgewandelter und endgültig oxydierter Form vor. Davon erfaßt man aber jeweils nur die reduzierte Form und damit nur einen Teil (vielleicht je nach dem Sättigungsgrund des Organismus einen wechselnd hohen Prozentsatz) der Ascorbinsäure. Reduktionsmethoden, z. B. nach Gabbe[26]) bessern diesen Zustand nur teilweise, bringen aber dafür andere, u. U. den Reduktionswert störende Substanzen in das zu untersuchende Substrat.

Bei den Antiskorbutisch wirksamen Fichtennadelauszügen muß man auch daran denken, daß das antiskorbutische Agens noch in Form mit Vitamin C - Nachweisen nicht faßbaren Vorstufen vorliegen könnte. Ich will in diesem Zusammenhang auch auf die schwach antiskorbutisch wirksamen Verbindungen wie: 2-Methyl-keto-glukonat oder 1-arabo-ascorbinsäure und ähnliche Stoffe hinweisen, die vielleicht u. U. beim Vorliegen bestimmter Verhältnisse (Cofermente usw.) vom Organismus in Ascorbinsäure umgewandelt werden können. Euler, Karrer und Zehender[87]) sprechen von Reduktonen als Vitamin-Ersatz. Ähnlich die Co-Vitamine, Citrin, Hesperidin usw. (Jezler)[90]).

Im menschlichen Organismus schließlich ist der Ascorbinsäure-Stoffwechsel in eine Fermentkette eingeschaftet (Holo-Fermente und Ferment-Komplexe (Gaethgens)[88]) und offenbar auch mit dem Eiweiß-Stoffwechsel verknüpft und ist daher auch endogenen Störungen unterworfen. Daher läßt sich die Vitamin C - Bilanz durchaus nicht so einfach übersehen und bei Versuchen beherrschen wie man zunächst glaubte.

Endlich ist noch auf das Auftreten gewisser paradoxer Reaktionen bei Vitamin C - Zufuhr hinzuweisen (Albus und Schuchardt)[89]).

Zusammenfassung.

Nach den Ergebnissen einer großen Zahl von Arbeiten enthalten Fichtennadeln antiskorbutische Eigenschaften und offenbar Vitamin C. Dies sollte nachgeprüft, sowie die klinische Verwertbarkeit von Fichtennadelextraktbädern und Fichtennadeltee als Vitamin C - Therapie untersucht werden.

Fichtennadel-Extrakte:

I. 1. Titrimetrische Bestimmungen verschiedener naturreiner Badeextrakte ließen sich nur mit Tillmans Reagens, nicht mit der spezifischeren Methylenblau-Methode nach Lund und Liek durchführen, bei der ein unbekannter Hemmungsfaktor auftrat.

2. Mit Dinitrophenylhydrazin nach Ammon gelingt es nicht, Vitamin C - Osazon zu isolieren.

3. Meerschweinchenfütterungsversuche mit verdünnten Fichtennadelbadeextrakten erbrachten ebenfalls kein positives Ergebnis.

4. Vitamin C - Blutspiegeluntersuchungen am Menschen nach Fichtennadelbädern konnten keine Erhöhung auch nach serienweiser Verabfolgung feststellen. Dagegen konnte bei drei Versuchspersonen nach reinen Ascorbinsäurebädern ein Ansteigen der Blutvitamin-C-Werte beobachtet werden.

Fichtennadeltee.

II. 1. Fichtennadelaufgüsse lassen sich ebenfalls nur nach Tillmans und nicht mit Methylenblau titrieren.

2. Auch bei Fichtennadelaufgüssen konnte mit Dinitrophenylhydrazin kein Vitamin C gefunden werden.

3. Der Meerschweinchenversuch bestätigte die antiskorbutische Wirksamkeit von Fichtennadeltee.

4. Blutuntersuchungen bei Fichtennadeltee trinkenden Versuchspersonen hatten kein eindeutiges Ergebnis. Nur eine Versuchsperson zeigte nach einer Woche ein Ansteigen der Harnausscheidung an reduzierenden Substanzen.

Nach Abschluß meiner Arbeit bitte ich Herrn Oberarzt Professor Dr. Parade für die freundliche Überlassung des Themas und das rege Interesse, das er meinen Untersuchungen entgegenbrachte, meinen verbindlichsten Dank aussprechen zu dürfen. Zugleich möchte ich nicht verfehlen, meiner aufrichtigsten Dankbarkeit gegenüber Herrn Privatdozent Dr. Ammon Ausdruck zu geben, der meine Arbeit in liebenswürdigster Weise mit Hilfe seiner reichen Erfahrung auf dem Gebiete der Vitaminforschung unterstützt hat.

Weiter darf ich Herrn Professor Rietschel - Würzburg, Herrn Professor Dr. Peyer - Leobschütz und Herrn Dr. Schöpp in Freudenstadt bestens für ihren Rat und ihre Unterstützung danken.

Die Firmen Pino-A.G./Schwarzwald, Langbein/Melienbach und Lichtenheldt in Mauselbach stellten für die Versuche größere Mengen ausgezeichneten Fichtennadelbadeextraktes zur Verfügung, die Kurverwaltung Bad Charlottenbrunn Fichtenzweige und die Firmen Bayer-I.G.Farben, Hoffmann-La-Roche-Berlin und Merck-Darmstadt Vitamin C-Präparate (zur Blutkontrolle, Belastungsversuchen und Vitamin C-Bädern) zur Verfügung. Ohne die großzügige Hilfe dieser Firmen hätte meine Arbeit nicht durchgeführt werden können. Ich darf ihnen daher meinen besten Dank sagen.

Literatur.

1) Rietschel, Verhandl. d. D. Ges. f. i. Med., 49. Band, S. 140.
2) Fujita und Ebihara, Biochem. Zeitschr. 290. B. Nr. 3/4.
3) Wieters, Mercks Jahresber. 49. B. S. 80.
4) Griasnow, Alexejew-Rukina, Problem Nutr. 2/30/1933.
5) Schepilewskaja, Probl. Nutr. 2/24/1933.
6) Lampert, Phys. Therapie, Richtl. f. d. prakt. Arzt, Verl. Steinkopf.
7) Taubmann, Med. Klinik 1934, Nr. 39.
8) Zachariae, Ärztliche Rundschau, 1934, Nr. 15.
9) Sauerwald, Ärztliche Rundschau, 1936, Nr. 2.
10) Peyer, Med. Klinik 1938, II, 1537.
11) Kasahara und Kawashiwa, klin. Wochenschr. 1937/1/135.
12) Richter, Archiv f. Dermatol. 153/679.
13) Ammon und Hinsberg, Klin. Wochenschr. 1936/3/85.
14) Dittrich und Hundhausen, Klin. Woch. 1937/7/222.
15) Tauber, Mikrochemie 1935 Nr. 17.
16) Farmer, Chester und Abt, Kongr. Zentr. f. Inn. Med. 86. B. S. 653.
17) Becker und Gleria, Zeitschr. f. Vit.forschg. 6. B./88.
18) Seyderhelm, Mulli und Thyssen, Münch. m. Woch. 1937/16/620.
19) Bezssonoff, Zeitschr. f. Vit.forschg. 5. B. S. 193.
20) Neuweiler, Klin. Woch. 1936/856.
21) Wahren, Klin. Woch. 1937/43/1496.
22) Zimmermann, Klin. Woch. 1938, II, 1728.
23) Lund und Liek, Klin. Woch. 1937/555.
24) Martini und Bonsignore, Biochem. Zeitschr. 273. B./170.
25) Tillmans, Biochem. Zeitschr. 250. B./312.
26) Gabbe, Klin. Woch. 1934/39/1389.
27) Jessler und Niederberger, Klin. Woch. 1936 Nr. 20.
28) Pijoan, Townsend und Wilkinson, Proc. soc. exp. biol. a. med. 1935, S. 224 (Kongr. Zentr. 90. B./7/428).
29) Emmerie und van Eekelen, Kongr. Zentr. 85. B./413.
30) Scheer, Münch. Med. Woch. 1938/1599.
31) Wacholder, Kongr. Zentr. 81. B. S. 595.
32) Ferrand und Policard, Klin. Woch. 1937/9/308.
33) Manceau, Ferrand und Policard, Kongr. Zentr. 88. B./539.
34) Wacholder und Hamel, Klin. Woch. 1937/1/10.
35) Jessler, Dtsch. Med. Woch. 1938/50.
36) Peyer, Deutsche Apoth. Zeitg. 1928, S. 69 u. a. O.
37) Hugo Platz, Kapillaranalyse, Verl. Willmar Schwabe, Leipzig 1921.
38) Barron, Guzman de Meio und Klemperer, Kongr. Zentr. 85. B./675.

39) Bukin, Ismailowa und Bogutschunas, Trud. prikl. bot. 1934/67/129 (Zeitschr. f. Vit.forschg. 5. B. S. 306).
40) Barron und Klemperer, Kongr. Zentr. 90. B./10/606.
41) Hanning, Journ. of Nutr. 12/405 (Kongr. Zentr. 89/8/484).
42) Meyer, Klin. Woch. 1939/20/706.
43) Ammon, Biochem. Zeitschr. 288. B. Nr. 1/2.
44) Scheunert und Tilmans, Aus Bomskov, Methodik d. Vit.forschg. Verlag Thieme 1937, S. 252.
45) Tauber und Kleiner, Kongr. Zentr. 81. B. S. 656.
46) Einhauser, Arch. f. Verd. Krkh. (64/1—13. (Kongr. Zentr. 93/8/535.)
47) Stepp und Schroeder, Klin. Woch. 1935, Nr. 5, S. 147.
48) Ammon, Klin. Woch. 1938/1825.
49) Rietschel und Menschinq, Klin. Woch. 1939/273.
50) Elmby und With, Klin. Woch. 1937/21/746.
51) Gabbe, Münch. med. Woch. 1936/17/703.
52) Gabbe, Klin. Woch. 1937/14/483.
53) Gabbe, Klin. Woch. 1934/1389.
54) Farmer und Abt, Proc. soc. exp. biol. med. 1935, Nr. 32 (Zeitschr. f. Vit.forschg. 6/278).
55) Deggeller jr., Kongr. Zentr. 87. B. S. 478.
56) Schroeder, Dtsch. Med. Woch. 1938, II, 469.
57) Giroud et Leblonc, Bull. soc. chim. biol. Paris 18/173 (und Archives anat. mikr. 1934 und 1935).
58) Tonutti, Archiv f. Gyn. 164/385, Klin. Woch. 1936 Nr. 39 und Zeitschr. f. klin. Med. 132. B. S. 443.
59) Lind A Treatise of Scurvey (Abhandl. ü. Scharb.) Riga und Leipz. 1773.
60) Tobler, Zeitschr. f. Kinderh. 18. B. S. 154.
61) Gurewitsch, Klin. Med. 1935/13/459 (Zeitschr. f. Vit. 6. B./364).
62) Bajkow, Klin. Med. 1935/13/1682 (Zeitschr. f. Vit. 6. B. S. 364).
63) Schepilewskaja, Zeitschr. f. Unters. d. Lebensm. 68/403.
64) Schepilewskaja, Vopros, Pitan 1933/5/24 (Zeitschr. f. Vit. 3/308).
65) Nathalie Jarussowa, Zeitschr. f. Unters. d. Lebensm. 68/407.
66) Nathalie Jarussowa, Zeitschr. f. Unters. d. Lebensm. 68/381.
67) Nathalie Jarussowa, Zeitschr. f. Unters. d. Lebensm. 70/538.
68) Jakimow, Kusnetzowa-Sarudnaja und Rjabinin, Zeitschr. Vit. 5/306.
69) van Eekelen, bioch. Journ. 30/2297 (Kongr. Zentr. 90/7/428).
70) Heinemann, acta brev. Neerl. phys. 6/144 (Kongr. Zentr. 89/11/670).
71) Neuweiler, Klin. Wcoh. 1939/22.
72) Stepp und Sàroeder, Klin. Woch. 1939/414.
73) Rietschel, Deutsch. Militärarzt 1939/1.
74) Göthlin, Nature 1934/134/569 (Zeitschr. f. Vit.. 4/159).
75) Grunke und Otto, Kongr. Zentr. 84. B./666.
76) v. Drigalski, Zeitschr. f. Vit.forschg. 4. B. S. 128.
77) Harris, Ray und Ward, Biochem. Journ. 1933/27 Nr. 6/2011.
78) Ahmad, Zeitschr. f. Vit. 6. B. S. 373.
79) Euler, Zeitschr. f. Vit. 6. B. S. 374.
80) Rietschel, Klin. Woch. 1938, II, 787.
Deutsche Med. Woch. 1938, II, 1382.
Deutsche Med. Woch. 1938, II, 1695.
81) Hinsberg und Ammon, Klin. Woch. 1936/1/85.
82) Hess und Benjamin, Proc. soc. exp. biol. med. 1934/31/855.
83) Stepp und Schroeder, Klin. Woch. 1939/414.
84) Meuwiesen: ref. von Schroeder, Deutsche Med. Woch. 1938, II, 1693.

85) Wieters, Mercks Jahresber. 49. B. S. 93.
86) Gabbe, Klin. Woch. 1936, S. 292.
87) Euler, Karrer, Zehender, Hoppe-Seilers, Zeitschr. 217/1.
88) Gaethgens, Klin. Woch. 1938, II, 1389.
89) Albus und Schuchardt, Klin. Woch. 1938, II, 1294.
90) Jezler, Deutsche Med. Woch. 1938, II, 1789.

Lebenslauf.

Ich bin am 4. September 1914 in Dresden geboren, als Sohn des damaligen Majors Karl Merkel und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Radler. Während des Krieges lebte ich in Posen. 1919 siedelten meine Eltern nach Breslau über. Hier besuchte ich eine Vorschule und ab 1924 das Gymnasium zu St. Maria-Magdalena. Im Jahre 1933 legte ich dort an der realgymnasialen Abteilung mein Abitur ab. Im WS. 1933 begann ich dann an der Universität Breslau Medizin zu studieren. Am 20. Februar 1936 bestand ich hier mein Physikum mit „Sehr gut". Im SS. 1936 studierte ich in Würzburg, von da ab wieder in Breslau, wo ich im WS. 1938/39 nach 10 Semestern mit der Ablegung meines Staatsexamens begann, das ich am 28. März 1939 mit „Gut" bestand. Mein Berufsziel ist Facharzt für Innere Medizin.